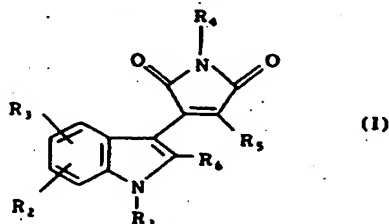


91-260843/34 B02 BOEF 26.02.90  
 BOEHRINGER MANNHEIM GMBH \*DE 4005-970-A  
 26.02.90-DE-005970 (29.08.91) A01k-31/40 C07d-401/14  
 C07d-403/04 C07d-405/04 C07d-413/14 C07d-417/14  
 C07d-473/06 C07d-473/34  
 New 4-(3-Indolyl)-maleimide derivs. - inhibit proliferation of  
 stimulated human spleen cells and de-granulation of basophilic  
 granulocytes, used to treat auto-immune diseases  
 C91-113221

3-(3-Indolyl)-maleimide derivs. of formula (I) and their salts  
 are new:



$R_1 = H$ , opt. acylated hydrocarbyl gp or a 1-10C aliphatic  
 gp. which is opt. unsatd. and opt. substd. by one or

B(5-B1M, 6-D1, 12-D2, 12-D7)

more gps. Q;  
 Q = halo, CN,  $N_3$ , RSO,  $RSO_2$ ,  $ArSO_2$ , HOOC,  $ROC(O)$ ,  
 carboxamide, amidino, isothiocyanato, dimethylphosphonyl,  
 opt. substd. 3-7C cycloalkyl, opt. substd. aryl, opt.  
 substd. heteroaryl,  $OR_7$ ,  $S(O)_nR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $R_{10}S(O)_2X$ ,  
 $NR_{11}R_{12}C(O)$  or  $W-C(Z)-Y$ ;  
 $R_2, R_3 = H$ , halo, R, OH, RO, ArO, arylalkoxy, haloalkyl,  
 $NO_2$ ,  $NH_2$ , acylamino, RNH,  $(R)_2N$ , acyloxy, HOOC,  
 carboxamido, CN,  $ROC(O)$ , RS, RSO or  $RSO_2$ ;  
 or  $R_2 + R_3 = OCH_2O$ ;  
 $R_4 = 3-7C$  cycloalkyl (opt. substd. by OH or OR), opt.  
 substd. aryl, opt. substd. heteroaryl, CN, amidino,  
 $NH_2C(O)NH$ ,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$  or a gp.  $R_{11}$ ;  
 $R_5 =$  an opt. substd. bicyclic heteroaromatic gp.,  $OR_7$ ,  
 $S(O)_nR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $N(OR_{13})R_{14}$ ,  $NR_{18}R_{17}-NR_{15}$ ,  
 $W-C(Z)-Y$ , H or a 1-10C aliphatic gp. which is opt.  
 unsatd. and opt. substd. by one or more gps. Q;  
 $R_6 = H$ , R, Ar, arylalkyl, hydroxyalkyl, haloalkyl,  $NH_2$ -  
 alkyl, RNH-alkyl,  $(R)_2N$ -alkyl, acylaminoalkyl,  
 $RS(O)_2NH$ -alkyl,  $ArS(O)_2NH$ -alkyl, mercaptoalkyl, RS-  
 alkyl, HOOC-alkyl,  $ROC(O)$ -alkyl,  $NH_2C(O)$ -alkyl, RS or  
 $RS(O)$ ;  
 DE4005970-A+

$R_7 = H$ , R, alkenyl, alkynyl, opt. substd. 2-7C cycloalkyl,  
 opt. substd. aryl, opt. substd. and opt. reduced  
 heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl,  $ROC(O)$ -alkyl,  
 HOOC-alkyl, acyl, RS-alkyl, mercaptoalkyl, hydroxy-  
 alkyl or RO-alkyl;  
 $R_8, R_9 = H$ , R, Ar, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl,  
 acyl,  $RS(O)_2$  or  $ArS(O)_2$ ;  
 or  $NR_8R_9 =$  an opt. unsatd. 3-7 membered ring which opt.  
 contains other heteroatoms;  
 $R_{10} = R$  or Ar;  
 $R_{11}, R_{12} = H$ , R, arylalkyl, aryl or heteroaryl; or  
 $NR_{11}R_{12} =$  a 3-7 membered ring which is opt. substd. and opt.  
 contains other heteroatoms.  
 $R_{13}-R_{17} =$  acyl or the same meaning as  $R_{11}, R_{12}$ ;  
 $n = 0, 1$  or  $2$ ;  
 $X = NH$  or O;  
 $Y = NH$  or S;  
 $Z = NH$ , O or S;  
 $R =$  alkyl,  
 $Ar =$  aryl,  
 $W = NH_2$ , NHR,  $N(R)_2$  or RS;  
 provided that when  $R_5$  is  $NR_8R_9$  that this does not form a  
 monocyclic aromatic gp.

#### USE

(I) are inhibitors of proliferation of stimulated human  
 spleen cells and also inhibit degranulation of basophilic  
 granulocytes. They are thus useful in treatment of immune  
 disorders, treatment of organ transplant patients and in  
 treatment or prophylaxis of inflammations and allergies.  
 Dosage is 5-500 mg/day.

#### PREPARATION

(I) are prepd. by reaction of the corresp. maleic  
 anhydride analogues with  $R_6NH_2$  or  $R_6NH_3^+A^-$ , where A is an  
 acid anion, e.g. Cl, Br or acetate. Alternatively  $R_6$  may be  
 introduced to the cpd. by reaction of the corresponding  
 bromo analogue with  $R_6X$ , in which X is H, an alkali metal  
 or Cu.

#### EXAMPLE

1-Methyl-3-bromo-4-(1-(tert.-butoxycarbonyl)-3-indolyl)-  
 maleimide (6g) and 150ml methanolic  $NH_3$  soln were refluxed  
 for 4 hrs in DMF (10ml). The mixt. was cooled, filtered and  
 the ppt washed and dried. The product (350mg) was heated  
 at  $220^\circ C$  for 20 mins. The residue was stirred with MeOH  
 (5ml), filtered and the solid washed and dried to give 200mg  
 of 1-methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleimide, m.pt.  $190^\circ C$ .  
 (14pp1829JMDwgNo0/0).

DE4005970-A

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 40 05 970 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 05 970.7  
㉑ Anmeldetag: 26. 2. 90  
㉒ Offenlegungstag: 29. 8. 91

㉓ Int. Cl. 5:  
**C 07 D 403/04**

C 07 D 403/14  
C 07 D 401/14  
C 07 D 413/14  
C 07 D 417/14  
C 07 D 471/04  
C 07 D 473/34  
C 07 D 473/40  
C 07 D 405/04  
C 07 D 473/06  
C 07 D 473/38  
A 61 K 31/40

DE 40 05 970 A 1

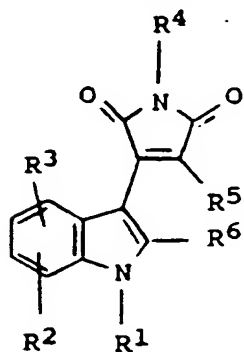
㉔ // C07D 473/00 (C07D 471/04, 209:00, 235:00, 221:00) (C07D 207/444, 209:04, 213:04, 277:08, 261:06, 207:04, 211:06)  
C07D 521/00 (A61K 31/40, 31:495, 31:52, 31:415, 31:445)

㉕ Anmelder:  
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim, DE

㉖ Erfinder:  
Schultz, Michael, Dr.rer.nat., 6800 Mannheim, DE;  
Tsaklakidis, Christos, Dr.phil.nat., 6940 Weinheim,  
DE; Haag, Rainer, Dr.rer.nat., 6802 Ladenburg, DE;  
Scheuer, Werner, Dr.rer.nat.; Russmann, Eberhard,  
Dr.rer.nat., 8122 Penzberg, DE

㉗ Neue trisubstituierte Maleinimide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

㉘ Verbindungen der Formel I

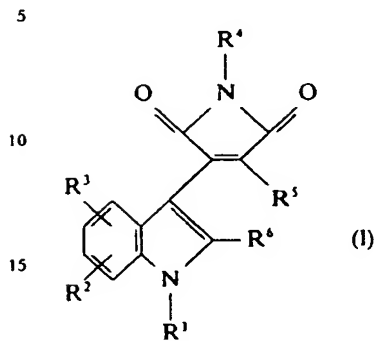


worin die Substituenten R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

DE 40 05 970 A 1

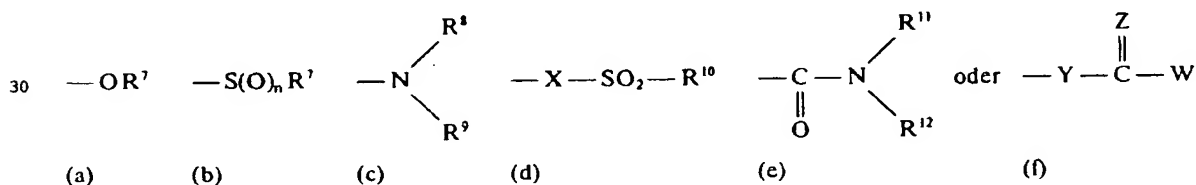
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte Derivate des Maleinimids der allgemeinen Formel I



20 worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach, substituierten C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet, wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel

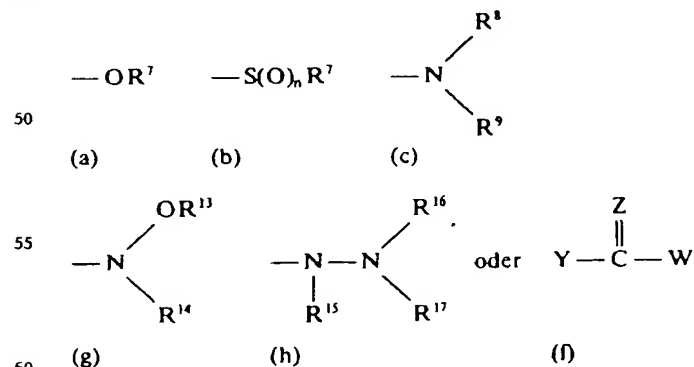
25



bedeuten, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten, R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Amino-carbonylamino, einen Rest der Formel —OR<sup>7</sup> oder, —NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> besitzt, R<sup>5</sup> einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel

40

45



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt, R<sup>6</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl; R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest,

65

Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> besitzen,

n = 0, 1 oder 2,

Y = NH oder O,

Y = NH oder S,

Z = NH, S oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

R<sup>5</sup> nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel (c) ist

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Verbindungen mit R<sup>5</sup> = aromatische monocyclische Gruppen der Formel (c) sind im EP-A-3 28 026 beschrieben bzw. von der allgemeinen Formel umfaßt.

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>-Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, iso-Propyl und Butyl,

Alkenyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Alkenylgruppe wie Allyl, Methylallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, insbesondere Allyl,

Alkynyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Alkynylgruppe wie Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Propargyl,

Alkoxy eine C<sub>1</sub>—C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,

Acyl allein oder in Kombination einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>-Alkylcarbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl,

Aryl allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1—3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzoyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyano, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl,

Hetaryl eine aromatische 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1—3 Substituenten wie Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyano,

Haloalkyl einen Alkylrest, der eine oder mehrere Halogenatome trägt, wobei die Reste Chlormethyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

Halogen Fluor, Chlor oder Brom,

C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest trägt in der Regel 1—3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

Der Kohlenhydratrest von R<sup>1</sup> bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub> aliphatische Rest von R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Propargyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl und Propargyl.

Drei- bis siebengliedrige Ringe, die R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> bzw. R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> bzw. R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> bzw. R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin-, der Pyrrolin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z. B. Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> Alkyl und C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub> Alkoxygruppen, wie z. B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

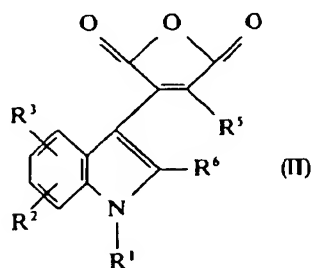
Ein bicyclischer Heteroaromat R<sup>5</sup> (mit jeweils 1—3 Heteroatomen) besteht aus zwei miteinander kondensierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Gruppen, die unsubstituiert oder substituiert sind, z. B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1—3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- und Dialkylamino, Mercapto, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl.

Beispiele von bicyclischen Heteroaromaten R<sup>5</sup> sind Purinreste wie Purinyl, 9-Xanthinyl, 9-Guanyl, 9-Adenyl, 6-Mercapto-9-adenyl, 6-Chlor-9-purinyl und 6-Hydroxy-9-purinyl, ferner 4-Aza-1-benzimidazolyl und 7-Aza-

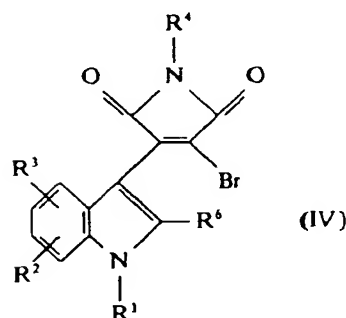
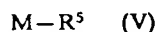
1-indolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

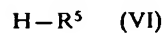
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IIIain der  $R^4$  die oben genannten Bedeutungen besitzt und " $A^-$ " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Vin der  $R^5$  die oben genannte Bedeutung besitzt und " $M$ " ein Alkalimetall bedeutet, umgesetzt, oderc) im speziellen Fall, wenn  $R^5$  einen aliphatischen Rest der oben genannten Definition bedeutet, eine Verbindung der Formel IV mit einem metallorganischen Derivat der allgemeinen Formel V, in der " $M$ " ein Metall wie Lithium oder Kupfer bedeutet, umgesetzt, oder

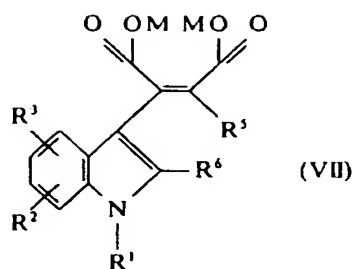
d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

wobei  $R^5$  einen Rest der Formel (a), (b) mit  $n=0$ , (c), (g) oder (h) bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt, odere) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oderf) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,

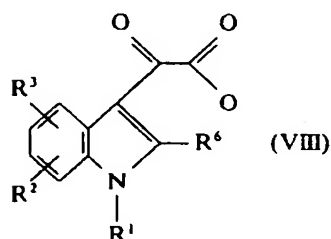
g) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und

h) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel II können dargestellt werden, indem man entweder eine Verbindung der allgemeinen Formel VII



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII

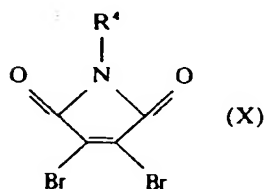


in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX

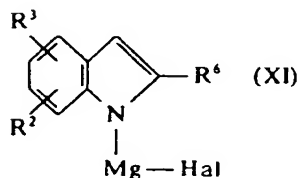


in der  $R^5$  die oben genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel IV können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel X

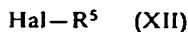


in der  $R^4$  die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI

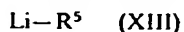


in der  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal" Halogen wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt.

Metallorganische Verbindungen der allgemeinen Formel V, wobei  $R^5$  einen aliphatischen Rest der oben angegebenen Definition bedeutet, lassen sich in an sich bekannter Weise durch Metallierung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII



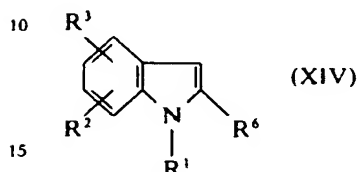
mit beispielsweise Lithium oder durch Ummetallierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII



mit Kupferhalogeniden oder durch Deprotonierung CH-acider Verbindungen der Formel VI mit starken Basen wie Alkyl-Lithium oder Alkalihydriden gewinnen (s. z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde. 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970—1984).

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XIV



in der R¹, R², R³ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit Oxalylchlorid umsetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV

R⁴—Abg (XV)

in der R⁴ die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III oder IIIa erfolgt in an sich bekannter Weise <sup>1)2)3)</sup> entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenchlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Grignard-Reaktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV zwischen einer Verbindung der Formel X und einer solchen der Formel XI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z. B. in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmäßigerweise wird eine Verbindung der Formel XI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Alkalimetallderivat der Formel V erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das Alkalimetallderivat wird dabei vorzugsweise in situ durch Deprotonierung einer Verbindung der Formel VI mit einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, erzeugt.

Im speziellen Fall der Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einer metallorganischen Verbindung der Formel V wird diese zunächst in situ in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Ether unter Schutzgas bei einer Temperatur zwischen -70°C und 0°C erzeugt, bevor man eine Verbindung der Formel IV unter den üblichen Bedingungen des Arbeitens mit metallorganischen Reagenzien hinzufügt (s. z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bde. 13: "Metallorganische Verbindungen", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970—1984).

Die Reaktion einer Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel VI erfolgt in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Pyridin, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ether ohne oder mit Zusatz einer geeigneten Hilfsbase wie tertiärer Amine bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. U. U. kann auf ein Lösungsmittel auch verzichtet werden. Die Komponente der Formel IV dient dann sowohl als Lösungsmittel für eine Verbindung der Formel IV, als auch als Reaktionspartner.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich für die N¹-Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe R¹ kann z. B. in eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetallderivat, z. B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z. B. einem Alkylenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe R¹ kann man durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der R¹ Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der R¹ Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes

<sup>1)</sup> (B. W. Lerner, A. T. Peters, J. Chem. Soc., 680 [1952]; <sup>2)</sup> S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 [1971]; <sup>3)</sup> M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 [1948])



Alkyl bedeutet, umgesetzt werden. Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet, nach Variante f) kann man in an sich bekannter Weise für die N<sup>1</sup>-Substitution von Maleinimiden durchführen, z. B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch

i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder

ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z. B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z. B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Merkaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante g) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z. B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfanyl- bzw. Alkylsulfanylalkylgruppe und letztere gewünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxy-carbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z. B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatoalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (f) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß Y = NH, Z = NH und W = Amino bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß Y = NH, Z = NH und W = Alkylthio bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithioiminocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppen kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylats umgewandelt werden.

Ein Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (f), in der Y = S, Z = NH und W = Amino ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner läßt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wäßrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante h) kann durch Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche, die von einer anorganischen Base, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, oder von einer organischen Base, wie Äthylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z. B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z. B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel II aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, Tetrahedron, 44 (10), 2887). Z. B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in eine Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise mit einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säurebindenden Mittels, zweckmäßigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z. B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XIV mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C. Die resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer

Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XV wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XV umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z. B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z. B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatographisch trennen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen hemmen. Sie können daher in der Behandlung von Immunkrankheiten oder zu Organtransplantationen eingesetzt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen ferner die Degranulation basophiler Granulozyten und eignen sich daher zur medikamentösen Behandlung oder Prophylaxe von allergischen Erkrankungen.

Die Maleinimide der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z. B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatinekapselformen, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z. B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatinekapselformen sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Maleinimide der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, speziell von inflammatorischen, allergischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabreichung an Erwachsene im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

- BV 1. 1-Methyl-3-isobutyloxy-4-(1-(3-aminopropyl)-5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid,  
 2. 1-Propyl-3-hydroxy-4-(1-(2-hydroxypropyl)-5-chlor-3-indolyl)-maleinimid,  
 3. 1-Ethyl-3-cyclohexyloxy-4-(1-dimethylaminocarbonyl-methyl-4,5-dichlor-3-indolyl)-maleinimid,  
 4. 1-Isopropyl-3-(4-fluorphenyloxy)-4-(1-pyrrolidinyloxy-carbonylmethyl-5-fluor-3-indolyl)-maleinimid,  
 5. 1-Isopentyl-3-(4-methoxyphenyloxy)-4-(1-methylsulfinyl-propyl-5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid,  
 6. 1-Cyclohexyl-3-(4-pyridinyloxy)-4-(1-methylsulfonyl-propyl-5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid,  
 7. 1-Cyclopropyl-3-methoxycarbonylethoxy-4-(1-methylcarbonylethyl-5-nitro-3-indolyl)-maleinimid,  
 8. 1-Cyclopentyl-3-methylcarbonylmethoxy-4-(1-allyl-5-amino-3-indolyl)-maleinimid,  
 9. 1-Butyl-3-hydroxyethoxy-4-(1-isohexyl-5-carbonyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 10. 1-Benzyl-3-methoxyethoxy-4-(1-dimethylphosphonyl-methyl-5-ethylamino-3-indolyl)-maleinimid,  
 11. 1-Tert.-butyl-3-methylsulfinyl-4-(1-methyl-5-ethyloxycarbonyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 12. 1-Octyl-3-methylsulfonyl-4-(1-methyl-5-carboxy-3-indolyl)-maleinimid,  
 13. 1-(4-Trifluormethyl-phenyl)-3-(N-butyl-N-methyl)-amino-4-(1-(3-hydroxypropyl)-5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid,  
 14. 1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(1-pyrrolidinyloxy)-4-(1-(3-guanidino-propyl)-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 15. 1-(4-Methoxycyclohexyl)-3-hydroxyamino-4-(1-ethyl-5-methylsulfonyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 16. 1-(4-Pyridinyl)-3-methoxyamino-4-(1-(2-methoxyethyl)-5-pentanoylamino-3-indolyl)-maleinimid,  
 17. 1-Cyanomethyl-3-hydrazino-4-(1-(2-carboxyethyl)-3-indolyl)-maleinimid,  
 18. 1-Amidinomethyl-3-acetyl-4-(1-methyloxycarbonylethyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 19. 1-Ethyloxycarbonylmethyl-3-pentyloxy-4-(1-β-D-glucopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid,  
 20. 1-(2-Ureidoethyl)-3-octyloxy-4-(1-D-mannopyranosyl-3-indolyl)-maleinimid,

21. 1-(5-Methoxypentyl)-3-isopropyl-4-(5-dimethylamino-3-indolyl)-maleinimid,
22. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid,
23. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-cyclohexyl-4-(3-indolyl)-maleinimid,
24. 1-Benzyl-4-(1-(3-azidopropyl)-3-indolyl)-maleinimid,
25. 4-(1-(2-Cyanoethyl)-3-indolyl)-maleinimid, 5
26. 1-Acetamido-3-(9-xanthinyl)-4-(1-(2-fluorethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
27. 1-(4-Fluorphenyl)-3-(9-guanyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid,
28. 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(9-adenyl)-4-(5-fluor-3-indolyl)-maleinimid,
29. 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid,
30. 1-Cyano-3-(9-purinyl)-4-(5-cyano-3-indolyl)-maleinimid, 10
31. 1-(5-Hydroxypentyl)-3-ethyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid,
32. 1-Isopropyl-3-dimethylamino-4-(5-carboxamido-3-indolyl)-maleinimid,
33. 1-Isopropyl-3-butyloxy-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid,
34. 1-Ethynyl-3-isopropoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid,
35. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-ureidoethyl)-3-indolyl)-maleinimid, 15
36. 1-Ethyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-guanidinoethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
37. 1-Cyclopropyl-3-(6-mercapto-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid,
38. 1-Methyl-3-(6-acetamido-9-purinyl)-4-(1-acetamido-3-indolyl)-maleinimid,
39. 1-Butyl-3-(6-methyl-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid,
40. 1-Methyl-3-N-hydroxy-N-methylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, 20
41. 1-Methyl-3-(1-(2,2-dimethyl)-hydrazino-4-(3-indolyl)-maleinimid,
42. 1-Methyl-3-acetyl-4-(3-indolyl)-maleinimid,
43. 1-Methyl-3-phenylsulfinyl-4-(3-indolyl)-maleinimid,
44. 1-Methyl-3-phenylsulfonyl-4-(3-indolyl)-maleinimid,
45. 1-Ethyl-3-methyloxy-4-(1-(2-bromomethyl)-3-indolyl)-maleinimid, 25
46. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-methylaminoethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
47. 1-Methyl-3-methyloxy-4-(1-(2-hydroxyethylloxymethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
48. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfinylethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
49. 1-Methyl-3-ethyloxy-4-(1-(2-methylsulfonylethyl)-3-indolyl)-maleinimid,
50. 1-Methyl-3-butyl-4-(1-(2-thiocyanatoethyl)-2-methyl-3-indolyl)-maleinimid, 30
51. 1-Methyl-3-(N-(2-pyrrolidonyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid.

## Beispiel 1

## 1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid 35

a) Zu einer Suspension von 67 mg (2,7 mmol) 97proz. NaH in 10 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur 0,28 ml (2,7 mmol) Thiophenol. Man rührt den Ansatz 30 min und fügt dann eine Lösung von 1 g (2,5 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid langsam hinzu. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur gerührt und dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 1,5 h wird die Lösung i. Vak. eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Heptan = 1 : 5).

Man erhält 0,7 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 138–141°C. 45

b) 1 g des Produktes 1a) werden in 15 ml Trifluoressigsäure gelöst und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Ether/Isohexan kristallisiert. Man erhält 0,72 g 1-Methyl-3-phenylthio-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 225°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Methyl-3-methoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 162–164°C. 50
- 1.2 1-Methyl-3-ethoxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 175°C.
- 1.3 1-Methyl-3-phenyloxy-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 202–205°C.
- 1.4 1-Methyl-3-(4-pyridinyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190–192°C.
- 1.5 1-Methyl-3-(2,4,5-dihydro-thiazolyl)-thio-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 134–136°C. 55
- 1.6 1-Methyl-3-dimethylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 90°C (Zers.).
- 1.7 1-Methyl-3-(1-piperidinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 248°C.
- 1.8 1-Methyl-3-phenylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 232–235°C.
- 1.9 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-phenylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 219–221°C.
- 1.10 1-Methyl-3-(1-(4-diphenyl-methyl)-piperazinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 228–230°C. 60
- 1.11 1-Methyl-3-(N-phenylacetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 110°C (Zers.).
- 1.12 1-Methyl-3-(N-benzylamino)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 172–174°C.
- 1.13 1-Methyl-3-(N-phenyl-4-(3-phenyl-5-methyl-isoxazolyl))-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. > 250°C.
- 1.14 1-Methyl-3-methylamino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 255°C.
- 1.15 1-Methyl-3-(N-ethoxycarbonylmethyl)-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 220–225°C. 65
- 1.16 1-Methyl-3-bis-(ethoxycarbonyl)-methyl-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 47°C.
- 1.17 1-Methyl-3-(4-aza-1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 230–235°C.
- 1.18 1-Methyl-3-(6-chlor-9-purinyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. > 250°C.

1.19 1-Methyl-3-(6-amino-9-puriny)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. > 250°C.  
 1.20 1-Methyl-3-(7-aza-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 150°C (Zers.).

## Beispiel 2

## 1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

In einen ausgeflamten 100-ml-Dreihalskolben gibt man 0,5 g (2,64 mmol) CuI. Man flammt mehrmals aus und läßt im Stickstoff-Strom abkühlen. Nachdem man 15 ml abs. Tetrahydrofuran hinzugefügt hat, kühlt man den Ansatz auf -40°C ab. Man gibt 5,28 mmol Butyllithium in Hexan langsam mit Hilfe einer Einwegspritze hinzu und rührt die Mischung für 20 min bei -40°C. Nachdem man die Cupratlösung auf -66°C abgekühlt hat, fügt man eine Lösung von 0,72 g (1,77 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropfenweise innerhalb von 30 min hinzu.

Man rührt den Ansatz 1,5 h, läßt ihn langsam auf -40°C erwärmen und gibt 0,68 ml Nitrobenzol hinzu (R. K. Olsen et al., J. Org. Chem. 47, 4605 (1982)). Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann in 125 ml 3 N HCl gegossen. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten Phasen und engt i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 10 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und 2 h bei Raumtemperatur belassen. Man engt i. Vak. ein, nimmt den Rückstand zweimal in Toluol auf und destilliert das Lösungsmittel jeweils i. Vak. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach Einengen i. Vak. säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Man erhält 0,11 g 1-Methyl-3-butyl-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 156—158°C.

## Beispiel 3

## 1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid

a) Die Lösung von 6 g (15 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid in 150 ml methanolischem Ammoniak und 10 ml Dimethylformamid wird 4 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, nacheinander mit wenig Methanol und Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 3,1 g 1-Methyl-3-amino-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 182°C.

b) 350 mg (1,02 mmol) der Verbindung 3a) werden 20 min auf 220°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 5 ml Methanol gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 200 mg 1-Methyl-3-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 190°C. (Zers.).

## Beispiel 4

## 1-Methyl-3-acetamido-4-(3-indolyl)-maleinimid

a) Die Lösung von 340 mg (1 mmol) der Verbindung 3a) in 5 ml Acetanhydrid wird 12 h bei 70°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt und die wäßrige Mischung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1 : 1). Man erhält 300 mg 1-Methyl-3-acetyl-amino-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 155—160°C (Zers.).

b) 250 mg der Verbindung 4a) werden 20 min auf 180°C erhitzt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit 10 ml Ether gerührt, der Niederschlag abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man erhält 180 mg 1-Methyl-3-acetyl-amino-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. > 250°C.

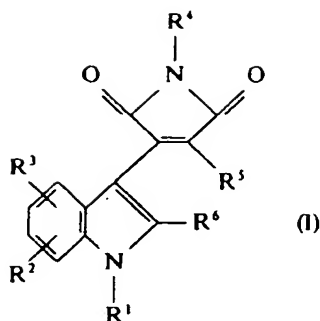
## Beispiel 5

## 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid

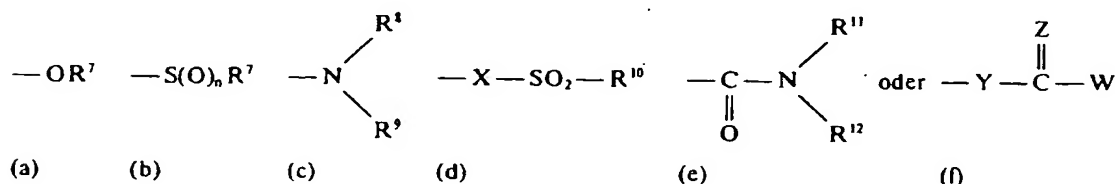
Die Lösung von 425 mg (1,1 mmol) 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(3-indolyl)-maleinimid in 5 ml Acetanhydrid wird 1,5 h bei 120°C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Lösung mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Isohexan 1 : 3). Man erhält 320 mg 1-Methyl-3-(4-trifluormethyl-anilino)-4-(1-acetyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 212—215°C.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



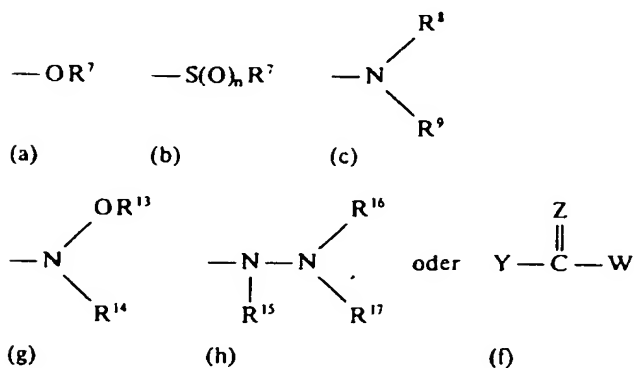
worin R¹ Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet, wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



bedeuten, R² und R³ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxymido, Cyano, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

R⁴ einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-\text{OR}^7$  oder,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ besitzt,

R⁵ einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R¹ mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt, R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl; R⁷ Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy-carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

$R^{10}$  Alkyl oder Aryl bedeutet,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie  $R^{11}$  und  $R^{12}$  besitzen,

$n = 0, 1$  oder  $2$ ,

$X = NH$  oder  $O$ ,

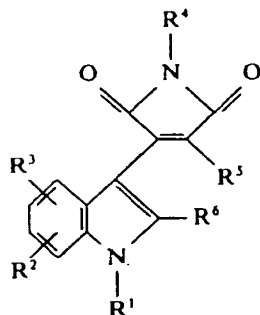
$Y = NH$  oder  $S$ ,

$Z = NH, S$  oder  $O$  und

$W = \text{Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio}$  bedeutet, mit der Bedingung, daß

$R^5$  nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel (c) ist sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

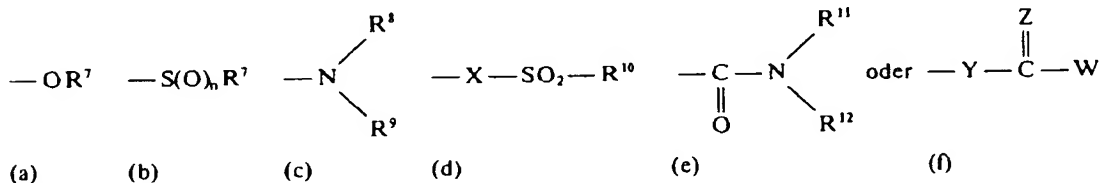
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I)

worin  $R^1$  Wasserstoff, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten  $C_1-C_{10}$  aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Carboxamido, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert, Aryl, gegebenenfalls substituiert, Hetaryl, gegebenenfalls substituiert, oder eine Gruppe der Formel



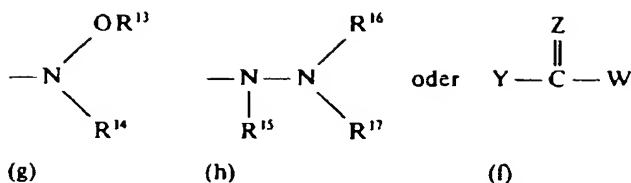
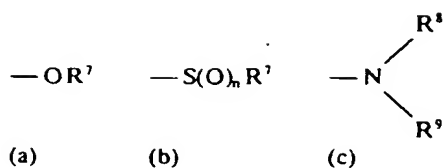
bedeuten,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Arylalkyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxamido, Cyano, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl oder gemeinsam Methylendioxy bedeuten,

$R^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten  $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-OR^7$  oder,

$-NR^8R^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  besitzt,

$R^5$  einen unsubstituierten oder substituierten bicyclischen Heteroaromaten oder einen Rest der Formel



bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $R^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung "Kohlenhydratrest" besitzt,  $R^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

$R^7$  Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $C_3$ – $C_7$ -Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest (gegebenenfalls hydriert oder teilhydriert), einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxyalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Alkylthioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

$R^8$  und  $R^9$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl, Hetarylalkyl oder Acyl, Alkyl- oder Arylsulfonyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

$R^{10}$  Alkyl oder Aryl bedeutet,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sein können und Acyl bedeuten oder die gleiche Bedeutung wie  $R^{11}$  und  $R^{12}$  besitzen,

$n = 0, 1$  oder  $2$ ,

$X = \text{NH}$  oder  $O$ ,

$Y = \text{NH}$  oder  $S$ ,

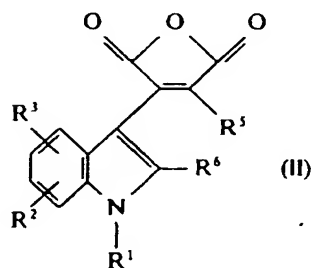
$Z = \text{NH}$ ,  $S$  oder  $O$  und

$W = \text{Amino}$ , Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

$R^5$  nicht eine aromatische monocyclische Gruppe der Formel (c) ist,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

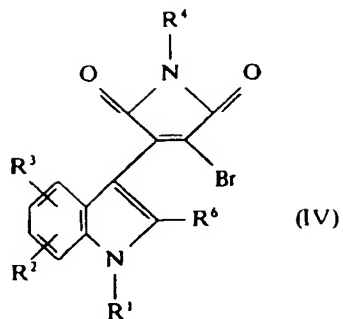


in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder IIIa,



in der  $R^4$  die oben genannten Bedeutungen besitzt und " $\text{A}^-$ " ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



in der  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und X Wasserstoff, in Alkalimetall oder Kupfer bedeutet, umsetzt, und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.